



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**Campus Diadema**

**Winicius Prates Silva**

## **Fisiopatologia da obesidade e suas comorbidades**

Diadema, SP  
2017

Silva, Winicius

**Fisiopatologia da obesidade e suas comorbidades /**

Winicius Prates Silva.

Diadema, 2017.

47 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em  
Farmácia) - Universidade Federal de São Paulo - Campus  
Diadema, 2017.

Orientador: Mônica Telles

1. Obesidade, 2. Grelina, 3. Leptina, 4. Diabetes, 5. Doenças cardiovasculares, 6. Cirurgia I. Fisiopatologia da obesidade e suas comorbidades: Revisão bibliográfica.

CDD 616.398

WINICIUS PRATES SILVA

Fisiopatologia da obesidade e suas comorbidades

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como exigência parcial para  
obtenção do título de Bacharel em  
Farmácia, ao Instituto de Ciências  
Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da  
Universidade Federal de São Paulo –  
Campus Diadema.  
Orientadora: Mônica Telles

Aprovado em 27/11/17

Diadema, SP  
2017

## **Agradecimentos**

Agradeço majoritariamente a minha família que me deu todo suporte nos momentos bons e difíceis desde a escolha da profissão até os dias de hoje. Agradeço principalmente as minhas queridas mãe e avó, Núbia Santos Prates e Ermita Santos Prates, respectivamente, sem o apoio e o carinho de ambas nada seria possível.

Agradeço a Universidade Federal de São Paulo por todo o conhecimento que obtive desde que ingressei no curso de Farmácia, por ter sido mais do que uma fonte de conhecimento científico e técnico, por ser uma fonte de conhecimento de mundo. Agradeço a todos os professores, especialmente a Profa. Dra. Monica Telles pela orientação e generosidade durante o trabalho.

Por fim, agradeço aos amigos que estiveram comigo durante o período e fizeram muita diferença, sem eles tudo ficaria mais difícil. Em especial as amigas Ana Carolina A. H. Roque, Carolina Figueiredo, Danielle Ferris, Marina Da Rosa Garcia, Julia Da Rosa Garcia e Quezia Maranezzi.

## RESUMO

Nos dias de hoje a obesidade é um dos principais problemas de saúde pública no país e merece atenção devido a sua crescente prevalência entre a população brasileira. Tal quadro aumenta a suscetibilidade de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, metabólicas, ortopédicas, neoplásicas, entre outras. É sabido que há uma predisposição genética para a obesidade, porém a obesidade é uma doença multifatorial que resulta da interação de diversos fatores, como por exemplo, genéticos, metabólicos, hormonais, ambientais, comportamentais e culturais. Diante desse quadro, o presente trabalho objetivou realizar uma revisão bibliográfica sobre a obesidade, apresentando suas características gerais da doença, como aspectos epidemiológicos no Brasil, prevalência, fisiopatologia e tratamento farmacológico.

O trabalho teve também como objetivo apresentar aspectos importantes relacionados à perda da regulação do apetite envolvida no desenvolvimento da obesidade. Neste contexto, os hormônios Grelina e Leptina foram abordados mais detalhadamente no texto como importantes reguladores do apetite e, conseqüentemente, do balanço energético. No que diz respeito às comorbidades associadas à obesidade, o presente trabalho abordou de maneira clara e objetiva algumas doenças e quadros clínicos que a obesidade pode desencadear em pacientes obesos.

Tratamentos para pacientes diagnosticados com obesidade são necessários e também abordados no texto. Acompanhamento psicológico, tratamento dietético, prática de atividades físicas, recursos farmacológicos e cirúrgicos são tratamentos apresentados de maneira clara e direta para proporcionar uma visão mais ampla e completa sobre o assunto.

Palavras-chave: Obesidade, Grelina, Leptina, Diabetes, Doenças cardiovasculares, Cirurgia

## ABSTRACT

Nowadays obesity is one of the main problems of public health in the country and deserves attention due to its increasing prevalence among the Brazilian population. Such a condition increases the susceptibility of cardiovascular, metabolic, orthopedic, neoplastic diseases, among others. It is known that there is a genetic predisposition to obesity, but obesity is a multifactorial disease that results from the interaction of several factors, such as genetic, metabolic, hormonal, environmental, behavioral and cultural factors. In view of this situation, the present study aimed to carry out a bibliographic review on obesity, presenting its general characteristics of the disease, such as epidemiological aspects in Brazil, prevalence, pathophysiology and pharmacological treatment.

The objective of this study was to present important aspects related to the loss of appetite regulation involved in the development of obesity. In this context, the hormones Ghrelin and Leptin were discussed in more detail in the text as important regulators of appetite and, consequently, energy balance. With regard to obesity-related comorbidities, the present study addressed in a clear and objective manner some diseases and clinical conditions that obesity can trigger in obese patients.

Treatments for patients diagnosed with obesity are needed and also addressed in the text. Psychological counseling, dietary treatment, practice of physical activities, pharmacological and surgical resources are treatments presented in a clear and direct way to provide a broader and complete view on the subject.

**Keywords:** Obesity, Ghrelin, Leptin, Diabetes, Cardiovascular diseases, Bariatric surgery.

## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Etiologia da Obesidade.....	17
Figura 2 – Balanço energético .....	17
Figura 3 – Atuação dos hormônios da fome.....	19
Figura 4 – Atuação da Leptina.....	21
Figura 5 – Atuação da Grelina.....	24
Figura 6 – Comorbidades relacionadas à obesidade.....	26
Figura 7– Obesidade induz um microambiente inflamatório que facilita o desenvolvimento tumoral.....	30
Figura 8 – Obesidade e câncer possuem a inflamação em comum .....	32
Figura 9– Mecanismo de ação do Orlistate.....	36
Figura 10 – Ilustração da banda gástrica ajustável.....	38
Figura 11 – Ilustração de cirurgia by pass.....	38
Figura 12 – Gastroplastia com reconstrução em Y.....	39

## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 - Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes .....	13
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----



## Sumário

1.Introdução .....	11
1.1.Objetivo .....	11
1.2.Metodologia .....	11
2.Definição, diagnóstico e classificação .....	12
2.1.Definição .....	12
2.2.Diagnóstico .....	12
2.3.Classificação .....	13
3.Prevalência.....	14
4.Etiologia.....	16
4.1.Balanço energético.....	17
4.2.Apetite .....	18
4.2.1.Leptina.....	19
4.2.2.Grelina.....	21
4.3.Síndromes genéticas causadoras da obesidade .....	24
5.Comorbidades .....	25
5.1.Síndrome metabólica.....	27
5.2.Diabete Melito tipo 2.....	27
5.3.Doença cardiovascular .....	28
5.4.Doenças respiratórias.....	29
5.5.Doenças do trato digestivo .....	29
5.6.Neoplasia .....	30
5.7.Depressão .....	32
6.Tratamentos .....	33
6.1.Tratamento dietético.....	33
6.2.Atividade física .....	33

6.3.Tratamento farmacológico .....	33
6.3.1.Sibutramina .....	35
6.3.2.Orlistate .....	36
6.3.3.Liraglutina .....	37
6.4.Tratamento cirúrgico.....	37
6.4.1.Tipos de cirurgia .....	37
7.Conclusão .....	40
8.Referências bibliográficas .....	42

## **1. Introdução**

A obesidade tem se tornado um assunto com crescente destaque nas políticas de saúde pública devido à sua crescente prevalência entre a população mundial e brasileira, sendo considerada a “Síndrome do Novo Mundo”.

É de conhecimento científico que há uma predisposição genética para obesidade, porém a mesma é uma doença resultante da interação de diversos fatores, como por exemplo, genéticos, epigenéticos, metabólicos, hormonais, comportamentais e culturais.

A associação de fatores como consumo excessivo de carboidratos e alimentos processados, alinhados com um estilo de vida sedentário são fatores chaves no desencadeamento do quadro de obesidade.

A obesidade aumenta a suscetibilidade do surgimento e diversas outras doenças, que são chamadas “Doenças associadas” e/ou “Comorbidades”, tais como, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes tipo 2, embolia pulmonar, apneia do sono, distúrbios gastrointestinais, distúrbios hormonais, doenças de cunho psiquiátrico/ psicológico e alguns tipos de câncer.

Contudo, fica claro que a obesidade acarreta grandes gastos em saúde pública para tratamentos, prevenção, reabilitação e formação de novos perfis alimentares.

### **1.1. Objetivo**

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão bibliográfica sobre a visão geral da obesidade, apresentar suas possíveis causas, consequências, comorbidades, prevalência, tratamentos e prevenção.

### **1.2. Metodologia**

Este trabalho foi realizado a partir de uma revisão da literatura, no qual artigos e publicações online com o tema obesidade foram analisados. Os artigos foram coletados de diversas fontes: MEDLINE, SCIELO, GOOGLE ACADEMICO E LILACS. A seleção dos artigos foi feita através da busca de palavras chaves nos sites de busca, como por exemplo, obesidade, comorbidades, prevalência, tratamento, obesidade infantil e apetite.

## **2. Definição, diagnóstico e classificação**

### **2.1. Definição**

Resumidamente a obesidade diz respeito ao grau de armazenamento de gordura no organismo e a sua associação com diversos quadros que acarretam riscos à saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1995). O desencadeamento da doença ocorre devido ao aumento exacerbado do balanço energético positivo, resultando em ganho de peso (ANJOS, 1992).

Já a Organização Mundial da Saúde define a obesidade como resultado de uma interação de fatores que acarreta a hipertrofia do tecido adiposo (WHO, 1998). O conceito de obesidade foi ampliado pela Organização em 2000, onde foi considerado fatores como, por exemplo, grau de excesso de gordura, distribuição corpórea de gordura e variabilidade de expressões patológicas entre os obesos (WHO, 2000; DEITEL, 2003).

De acordo com Damaso et al. a obesidade resulta da relação entre comportamento, estilo de vida e aspectos fisiológicos, ou seja, a interação de diversos fatores. (DAMASO; et al., 2003).

### **2.2. Diagnóstico**

A relação entre a dieta, aproveitamento de nutrientes e taxa metabólica são fatores que interagem e conseqüentemente expressam o estado nutricional de um organismo. Sendo assim, tal expressão associa a relação do organismo com o alimento e ambiente em um determinado meio (CADERNO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2016).

O estado nutricional de um indivíduo pode ser avaliado a partir da análise de diversos fatores, como: percentual de gordura, alimentação, psicológica e social, onde o resultado da avaliação objetiva identificar a melhor intervenção (CADERNO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2016).

Existem diversas formas de avaliação antropométricas, no qual é possível avaliar de forma individual cada paciente, para isso são utilizados parâmetros de referência. O parâmetro mais comumente utilizado é o Índice de Massa Corporal onde são aferidos peso e altura (CADERNO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2016).

Ou seja, a partir da aferição do peso e altura é possível determinar o IMC (Índice de Massa Corporal), e assim, estabelecer um diagnóstico. O cálculo de IMC pode ser feito da seguinte forma:

$$\text{INDICE DE MASSA CORPORAL (IMC)} = \text{PESO (KG)} / \text{ESTATURA (M)}.$$

### 2.3. Classificação

Tabela 1- Classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes

IMC (KG/M2)	CLASSIFICAÇÃO	OBESIDADE GRAU/CLASSE	RISCO DE DOENÇA
<18,5	Magro ou baixo peso	0	Normal ou elevado
18,5-24,9	Normal ou estrófico	0	Normal
25-29,9	Sobrepeso ou pré-obeso	0	Pouco elevado
30-34,9	Obesidade	1	Elevado
30-39,9	Obesidade	2	Muito elevado
≥40,0	Obesidade	3	Muitíssimo elevado

Fonte: World Health Organization (2010)

### 3. Prevalência

A crescente prevalência da obesidade no Brasil é um quadro preocupante para a saúde pública (COUTINHO, WALMIR, 2016).

De acordo com o ranking da Organização Mundial da Saúde, o Brasil ocupa a 77ª posição (VIGITEL 2009).

De acordo com os estudos epidemiológicos realizados pelo VIGITEL (VIGILÂNCIA DE DOENÇAS CRONICAS POR INQUERITO TELEFONICO) em 2016:

A frequência de excesso de peso foi de 53,8 %, em um conjunto de 27 cidades, sendo maior entre homens (57,7%) do que entre mulheres (50,5%). Essa condição tendeu a aumentar com a idade até os 64 anos. Entre as mulheres, a frequência de excesso de peso diminuiu com o aumento do nível de escolaridade. As maiores frequências de excesso de peso foram observadas, no caso de homens, em Rio Branco (65,8%), Cuiabá e Porto Alegre (62,1%) e, para as mulheres, em Rio Branco (55,8%), Campo Grande (54,5%) e Salvador (54,1%). As menores frequências de excesso de peso ocorreram, entre homens, no Distrito Federal (50,6%), São Luís (50,9%) e Goiânia (52,4%) e, entre mulheres, em Palmas (41,7%), Florianópolis (42,1%) e Goiânia (45,1%) (VIGITEL, 2016).

Avaliando novamente um conjunto de 27 cidades em relação a frequência de adultos obesos pode-se dizer segundo o VIGITEL:

A frequência de adultos obesos foi de 18,9%, ligeiramente maior em mulheres (19,6%) do que em homens (18,1%). Em ambos os sexos, a frequência da obesidade aumenta duas vezes da faixa de 18 a 24 anos para a faixa de 25 a 34 anos de idade. A frequência de obesidade diminui com o aumento da escolaridade. As maiores frequências de obesidade foram observadas, no caso de homens, em Rio Branco (24,8%), João Pessoa (23,8%) e Cuiabá (23,0%); e, no caso de mulheres, Rio Branco (22,8%), Maceió (22,5%) e Salvador (21,7%). As menores frequências de obesidade ocorreram, entre homens, em São Luís (12,5%), Vitória (12,6%) e Florianópolis (14,1%), e, entre mulheres, em Goiânia (14,5%), Florianópolis (14,7%) e Palmas (14,8%). (VIGITEL, 2016).

Em resumo, o excesso de peso no Brasil aumenta com o aumento do envelhecimento e é muito mais acentuado para homens. Porém, mulheres com idade entre 35-40 anos apresentam um sobrepeso maior (63,6%) que os homens na mesma faixa etária (62,3%), sendo que a incidência é mais elevada com o aumento da faixa etária (55-64 anos). Tanto homens quanto mulheres apresentam diminuição da prevalência do excesso de peso quando se atinge idade igual ou superior à 65 anos, sendo que os homens apresentam diminuição da prevalência mais acentuada em relação às mulheres na faixa etária dos 75 anos (PNS,2013).

#### **4. Etiologia**

A obesidade é resultado da interação de diversos fatores, tais como, genéticos, metabólicos, alimentares, culturais e comportamentais (KOLOTKIN et al., 2001).

O balanço energético é a diferença entre o gasto energético e a quantidade de calorias adquirida, tornando-se positivo quando o consumo de calorias é maior que o gasto energético, e negativo quando o gasto energético é superior à quantidade de calorias ingeridas. Como a maioria dos casos de obesidade está claramente associada com o consumo exacerbado de carboidratos e alimentos processados alinhados ao sedentarismo, o balanço energético positivo é a maior causa da hipertrofia do tecido adiposo (CADERNO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2016).

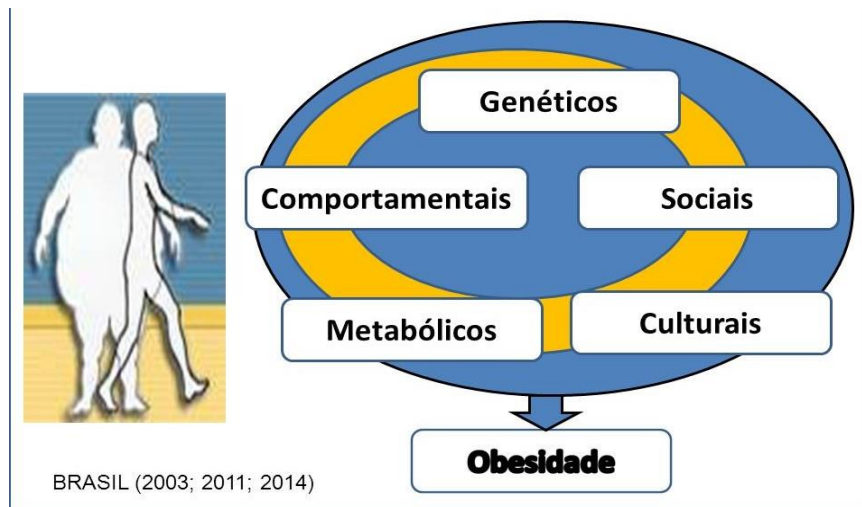
Há também uma relação sociocultural com destaque na etiologia da obesidade, que é a mudança do papel feminino na sociedade, onde a inserção da mulher no mercado de trabalho acarretou mudanças no comportamento alimentar. A exposição continua à alimentos processados, ricos em carboidratos, alinhado à rotina e diminuição de esforço físico em grandes cidades, faz com que as populações urbanas sejam os principais organismos a desenvolverem um quadro de obesidade (MOTTA et al., 2004).

A obesidade é uma doença em expansão, sendo que a crescente oferta de alimentos sem a necessidade de gasto energético para tal contribuiu muito para tal crescimento, Marinho et al. dizem;

A busca de explicações para o crescimento acelerado da obesidade nas populações tem destacado a modernização das sociedades, a qual tem provocado mais oferta de alimentos aliada à melhoria das formas de trabalho devido à mecanização e à automação das atividades. O modo de viver foi alterado pela economia do gasto energético no trabalho e nas atividades de vida diária, associada à maior oferta de alimentos. Por essas razões, a obesidade vem sendo denominada “doença da civilização” ou “síndrome do Novo Mundo” (MARINHO et al., 2003, p. 195-201).



Figura 1 - Etiologia da Obesidade

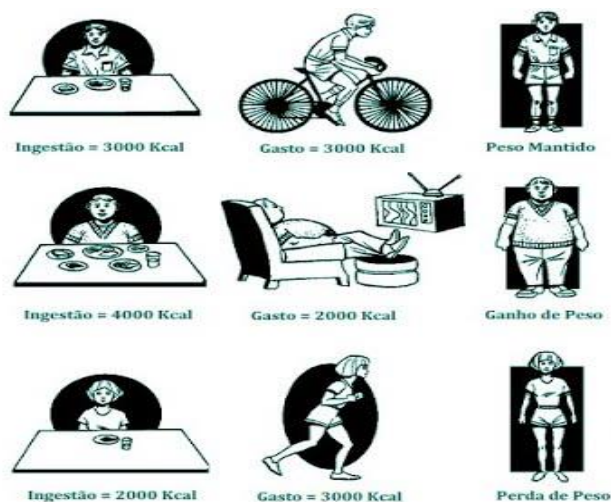


Fonte: Portaria de cirurgia bariátrica. Em consulta pública, 2012.

#### 4.1. Balanço energético

Já é sabido que a diferença entre consumo calórico e gasto energético nos diz o estado do balanço energético de um indivíduo, no qual o balanço energético positivo é o principal fator para o desenvolvimento da obesidade (KOLOTKIN et al., 2001).

Figura 2 – Balanço energético



Fonte: Ricardo G. Santos, 2017.

Os dados relacionados ao gasto energético da população fornecem informações importantes para órgãos de saúde pública, no qual auxilia a formulação de recomendações e políticas de alimentação e nutrição.

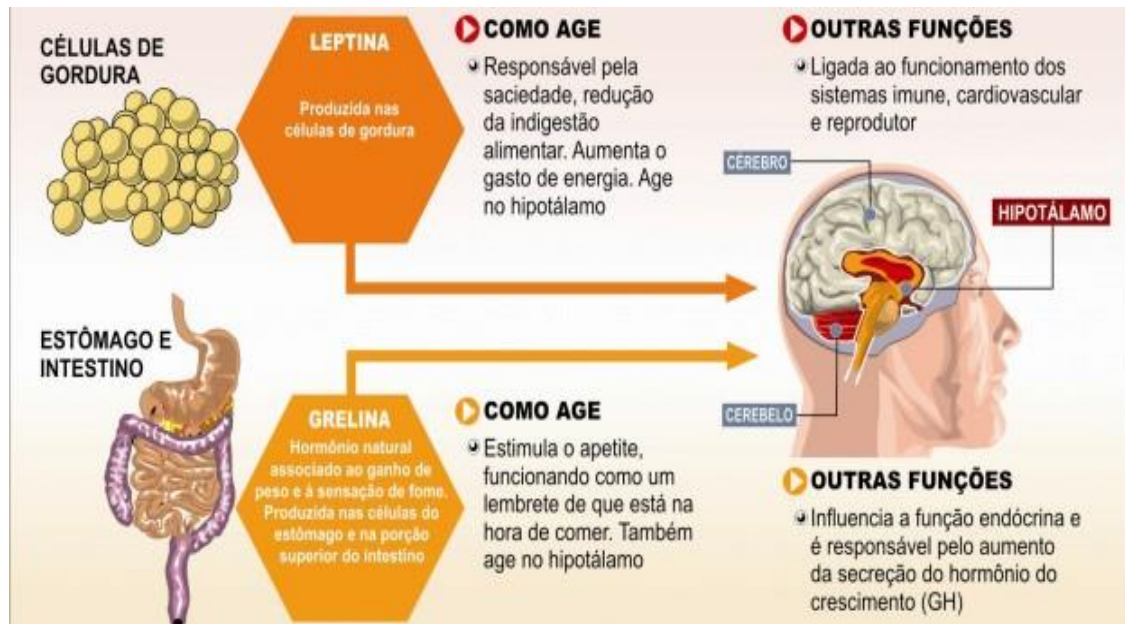
Há diversos critérios que classificam os fatores de requerimento energético em um indivíduo. O gasto energético total pode ser entendido como a energia gasta por um organismo em 24h, tal gasto é a somatória do gasto energético basal e/ou gasto energético de repouso, a termogênese e o gasto calórico em atividades físicas. O gasto energético basal é a quantidade de energia utilizada por um indivíduo em 24 horas em completo repouso físico e mental. O gasto em repouso é a quantidade de energia gasta por um indivíduo em 24 horas de repouso, em qualquer período do dia, de 3-4 horas após uma refeição. A quantificação do gasto energético pode ser feita a partir de medidas de produção de gás carbônico e excreta nitrogenada, sendo que o indivíduo deve estar acordado, em repouso, em uma atmosfera neutra e jejum noturno. A atividade física aumenta o consumo energético e ativa vias metabólicas, consequentemente aumentando a demanda de nutrientes e consumo de gás oxigênio. Além disso, a energia gasta em atividades físicas depende de outros fatores como idade, sexo e peso (DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO E SAÚDE, UFV).

#### **4.2.    Apetite**

O envolvimento de diversos fatores na etiologia da obesidade dificulta seu tratamento, sendo que há diversas moléculas, hormônios e substâncias envolvidas na regulação do apetite. Tais fatores deixam evidente que o comportamento alimentar e o equilíbrio energético em um organismo é muito complexo. Fatores hormonais, neuronais, celulares (adipocitários) e intestinais são de suma importância na regulação da ingestão alimentar, podendo se tornar fatores chave no desencadeamento da obesidade (HALPERN et al., 2004).

A leptina é um hormônio que aumenta o gasto calórico e diminui a ingestão alimentar, contribuindo assim com um papel fundamental na homeostase energética. A grelina, outro hormônio que interfere na regulação do apetite e homeostase energética, é produzida pelas células do estômago e sua interferência na regulação do apetite e homeostase energética ocorre em curto prazo (ROMERO et al., 2006).

Figura 3 – Atuação dos hormônios da fome.



Fonte: Adaptado de Rosana Radominski, 2011.

#### 4.2.1. Leptina

A leptina, um hormônio produzido majoritariamente no tecido adiposo branco, apresenta estrutura semelhante às moléculas do sistema imunológico como, por exemplo, citocinas (ROSELAND et al., 2001). Sua secreção obedece ao ciclo circadiano, ocorrendo majoritariamente durante à noite e início da manhã (MAURIGERI et al., 2002). A leptina tem ação no hipotálamo, promovendo a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético. A leptina interfere também em regulações neuroendócrinas e metabolismo de carboidratos e ácidos graxos (FRIEDMANN et al., 1998).

Sandoval em um artigo sobre a ação da leptina descreve o mecanismo de ativação, expressão e liberação desse hormônio:

A ação da leptina é feita a partir da ativação de receptores específicos presentes nos órgãos alvos. Existem dois tipos de receptores para a leptina, o ObRb, de cadeia longa (maior quantidade de aminoácidos), com maior expressão no hipotálamo, e os receptores de cadeia curta (menor quantidade de aminoácidos), ObRa, encontrados em outros órgãos como o pâncreas, e mais especificamente nas células  $\alpha$  e  $\delta$  das ilhotas de Langerhans. A expressão da leptina é controlada por diversas substâncias, como a insulina, os glicocorticoides e as citocinas pró-inflamatórias. Estados infecciosos e as endotoxinas também podem elevar a concentração plasmática de leptina. Situações de estresse impostas ao corpo, como jejum prolongado e

exercícios físicos intensos, provocam a diminuição dos níveis circulantes de leptina, comprovando, dessa maneira, a atuação do sistema nervoso central na inibição da liberação de leptina pelos adipócitos (SANDOVAL, 2003, p. 08-13).

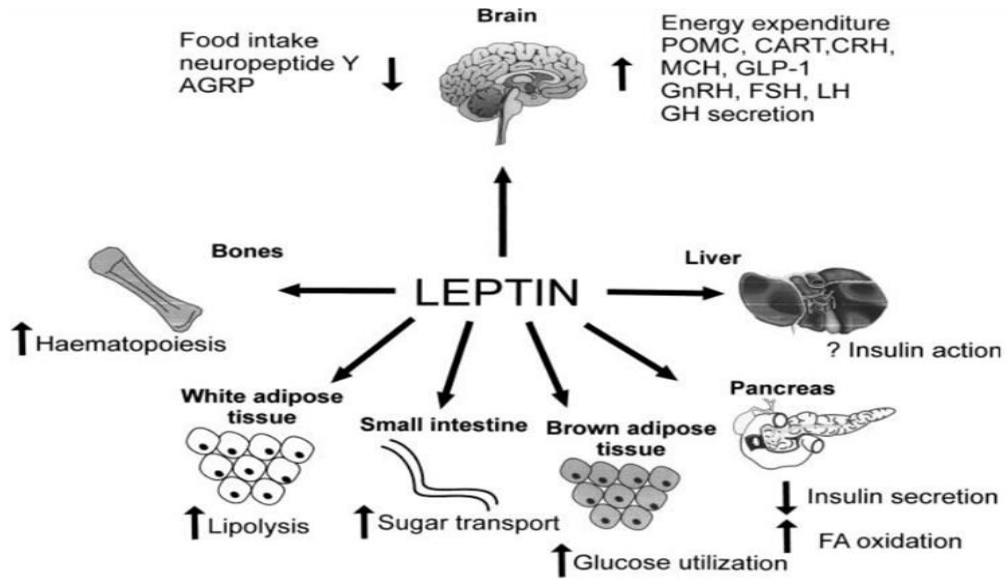
O gene da leptina está localizado no cromossomo 7q31 (FRIEDMANN et al., 1998) e sua concentração sérica está relacionada ao tamanho de massa do tecido adiposo. Porém, sabe-se também que outros fatores estão envolvidos além do volume do tecido adiposo, por exemplo, a transcrição de RNAm (CONSIDINI et al., 1996). Como indivíduos obesos possuem um número maior de células adiposas, conseqüentemente há uma maior expressão de RNAm *ob* do que em indivíduos nutricionalmente saudáveis (MAFFEI et al., 1995).

Uma das ações centrais da leptina na regulação da homeostase energética ocorre pela inibição do efector orexígeno neuropeptídeo Y (NPY) e a indução do aumento da expressão de neuropeptídeos anorexígenos, como o hormônio melanócito estimulante alfa ( $\alpha$ -MSH) e do peptídeo regulado por anfetamina e cocaína (CART) (FRIEDMANN et al., 1998). Sendo assim, quanto maiores os níveis de leptina na circulação, menor o estímulo para a ingestão alimentar; quanto menores os níveis de leptina, maior o estímulo para a ingestão alimentar (ROMERO et al., 2006). Contraditoriamente, indivíduos obesos apresentam níveis de leptina elevados quando comparados com indivíduos eutróficos (CONSIDINI et al., 1996). É sabido também que as mulheres apresentam maiores níveis de leptina na circulação do que homens (FRIEDMANN et al., 1998). Tais fatores deixam claro que o controle do metabolismo e homeostase energética é mais complexo do que se tem conhecimento e mais estudos são necessários para compreender tais sistemas (VIERHAPPER et al., 2003).

O aumento exacerbado de leptina comum em pessoas obesas, ocorre devido à dessensibilização dos receptores de leptina, ou ainda, devido a alguma deficiência no transporte dessa molécula, mais precisamente na passagem pela barreira hematoencefálica (CONSIDINI et al., 1996). Outro fator que influencia na produção de leptina é o ciclo menstrual em indivíduos do sexo feminino (SANDOVAL, 2003).

É sabido que, além da ação da leptina sobre a homeostase energética, conseqüentemente do metabolismo, este hormônio também possui ação em outros sistemas, por exemplo, hematopoiético, imunológico, reprodutor e cardiovascular (ADAMI et al., 2002).

Figura 4 – Atuação da Leptina.



Fonte: Crescimento in foco, 2016.

#### 4.2.2. Grelina

A grelina é um hormônio produzido no trato gastrointestinal, majoritariamente na região do estômago, sendo que seu nome origina-se da palavra *ghre*, que no inglês é equivalente à palavra *grow*, ou seja, crescimento (KOJIMA et al., 1999). Tal fato se deve devido ao Ghre (grow hormone release) ser um hormônio responsável pelo aumento da expressão dos níveis de hormônio do crescimento, o GH (KOJIMA et al., 2001, p. 118-22).

A grelina é um estimulador para a liberação de GH e Date et al. (2000) descrevem como funciona o sistema de liberação desse hormônio e sua influência no balanço energético:

O hormônio grelina é um potente estimulador da liberação de GH, nas células somatotróficas da hipófise e do hipotálamo, sendo o ligante endógeno para o receptor secretagogo de GH (GHS-R). Assim, a descoberta da grelina permitiu o aparecimento de um novo sistema regulatório para a secreção de GH, já que sua ação estimulatória para a liberação de GH é mais acentuada em humanos do que em animais e é feita a partir da ativação do receptor GHS do tipo 1 (GHS1a) (KOJIMA et al., 1999, p. 656-60). Além de sua ação como liberador de GH, a grelina possui outras importantes atividades, incluindo estimulação da secreção lactotrófica e corticotrófica, atividade orexígena acoplada ao controle do gasto energético; controle da secreção

ácida e da motilidade gástrica, influência sobre a função endócrina pancreática e metabolismo da glicose e ainda ações cardiovasculares e efeitos antiproliferativos em células neoplásicas (DATE et al., 2000, p. 4255-61).

De acordo com estudos realizados em camundongos, ocorre a estimulação da secreção ácida e mobilidade no trato gastrointestinal quando há estímulo dos receptores GHS (MASUDA et al., 2000) “e o esvaziamento gástrico em humanos” (TSCHOP et al., 2000, p. 908-13). No sistema cardiovascular existem receptores GHS, sendo que estudos indicam que a grelina aumenta o débito cardíaco sem interferir na frequência cardíaca, conferindo assim um papel cardioprotetor (NAGAYA et al., 2001).

Em relação ao mecanismo da liberação de grelina, tem sido demonstrado em modelos animais que a grelina possui papel na sinalização de centros localizados no hipotálamo, sendo que tais centros que recebem o estímulo são responsáveis pela ingestão alimentar e consequentemente influenciam no balanço energético (NAKAZATO et al., 2001). Adicionalmente, após a administração de grelina em roedores, foi evidenciado uma queda na oxidação de lipídeos e aumento da ingestão alimentar, com consequentemente aumento do tecido adiposo, independentemente dos níveis de hormônio do crescimento (UKKOLA, 2002).

Assim, a grelina tem sido reconhecida como um fator de estímulo para o início de uma refeição. Mudanças no estado nutricional também influenciam nos níveis séricos de grelina, sabe-se que os níveis séricos de grelina se encontram elevados em pessoas com anorexia e reduzidos em indivíduos obesos (ROSICKA et al., 2003). A concentração de grelina no organismo é maior durante o jejum prolongado e casos de hipoglicemia, tal concentração diminui após algum tipo de refeição. Tal fato indica que a grelina está diretamente envolvida na homeostase energética à curto prazo (LEIDY et al., 2004).

Edmann et al. nos diz que os níveis de grelina na circulação sistêmica depende dos tipos de nutrientes contidos na refeição:

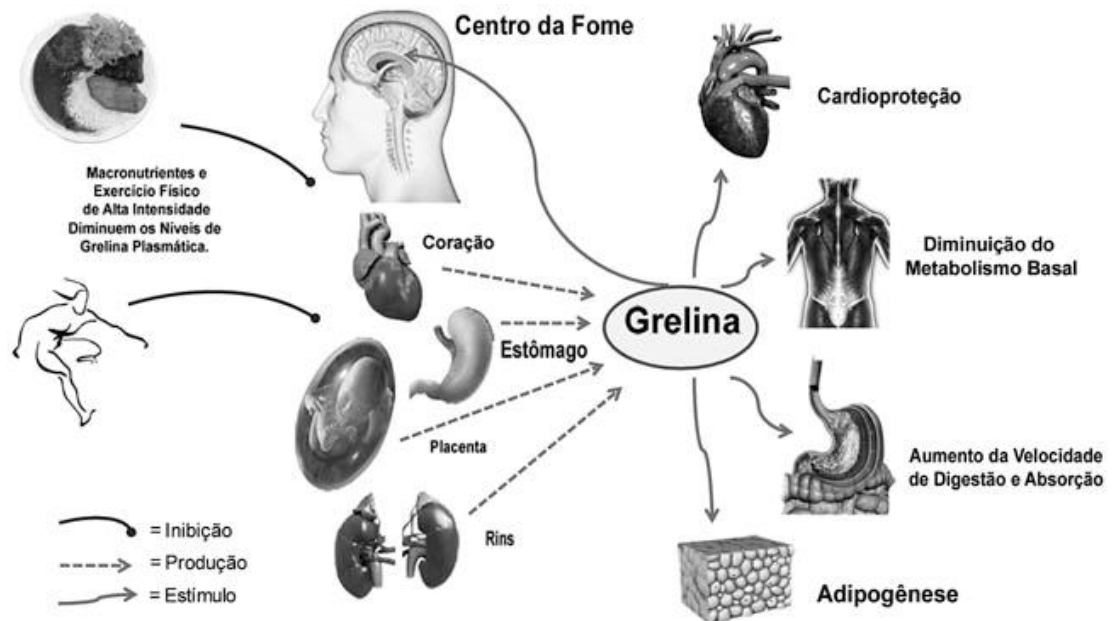
A liberação endógena de grelina encontra-se reduzida após ingestão alimentar, retornando progressivamente aos valores basais próximo ao término do período pós-prandial. Estudos prévios envolvendo liberação desse hormônio, em humanos, mostram que são os tipos de nutrientes contidos na refeição, e não o seu volume, os responsáveis pelo aumento ou decréscimo pós-prandial dos níveis plasmáticos de grelina. Esses achados sugerem que



a contribuição da grelina na regulação pós-prandial da alimentação pode diferir dependendo do macronutriente predominante no conteúdo alimentar ingerido (ERDMANN et al., 2004, p. 3048-54).

O tipo de nutriente também é determinante sobre a secreção de grelina no organismo, sendo que refeições ricas em carboidratos diminuem os níveis séricos de grelina. Por outro lado, refeições com alta porção proteica e lipídica elevam os níveis séricos de grelina (SALBE et al., 2004).

Figura 5 – Atuação da Grelina



Fonte: Lopes et al., 2009, Grelina, alimentação e exercício físico: os efeitos sobre o controle do apetite.

#### 4.3. Síndromes genéticas causadoras da obesidade

As síndromes de Prader-Willi e Bardet-Biedl são as mais comumente associadas com a obesidade e ocorrem devido a defeitos em um único gene. A síndrome de Prader-Willi é ocasionada devido à ausência correta da expressão de um dos genes da região cromossômica 15q11-q13 (BUTLER, 1990), levando ao retardo constitucional, hipogonadismo, disfunção hipotalâmica e obesidade grave hiperfágica. A síndrome de Bardet-Biedl tem como perfil o desencadeamento da obesidade, retinopatia pigmentada, polidactilia, retardo mental, hipogonadismo e manifestações renais (GREEN et al., 1989). Mutações já foram identificadas em setes *loci*, envolvendo os genes SBB 1 a 7 (BEALES et al., 2003). Sendo que a “mutação mais comum é a do gene SBB1” (MYKYTYN et al., 2002, p. 435-438), “localizado no 11q13” (LEPPERT et al., 1994, p. 108-112).

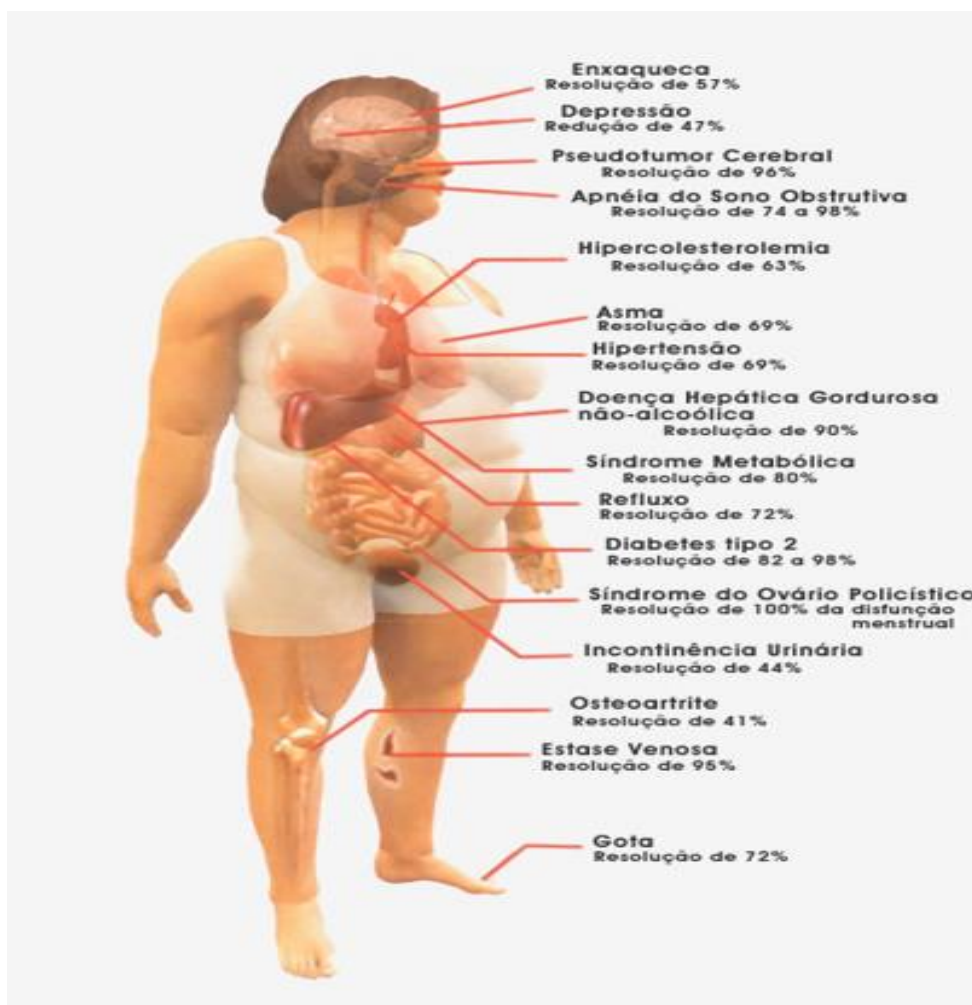


## **5. Comorbidades**

É sabido que com o desencadeamento da obesidade há o desenvolvimento de diversas doenças, muitas de grande preocupação médica, pois o risco de mortalidade decorrente dessas comorbidades é ainda maior em indivíduos com sobrepeso ou obesos. As medidas a serem tomadas no desencadeamento dessas comorbidades depende de várias faces do diagnóstico, por exemplo, evolução da doença, grau de risco do paciente, chances de maiores complicações. Assim, de acordo com o diagnóstico é possível determinar as medidas cabíveis para cada paciente, por exemplo, grau de perda de peso necessário, tratamento farmacológico e/ou cirúrgico (MANCINI, 2010).

As comorbidades desencadeadas pela obesidade afetam diretamente a qualidade do indivíduo obeso, sendo que diminui consideravelmente a expectativa de vida desses pacientes e aumenta a probabilidade de morte. A qualidade de vida é afetada devido ao mal funcionamento do organismo, ou seja, incapacidade funcional, seja de execução de movimento quando processos fisiológicos naturais do organismo. Tratamentos que focam a perda de peso contribuem significativamente para a melhora da qualidade de vida de indivíduos com quadro de sobrepeso e obesidade. O tratamento dietético, farmacológico, cirúrgico e atividade física melhoram quadros clínicos como, por exemplo, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, cânceres, doenças hepáticas e doenças no trato gastrointestinal (MANCINI, 2010).

Figura 6 – Comorbidades relacionadas a obesidade



Fonte: Centro de tratamento multidisciplinar da obesidade (CTMO), 2017.

### **5.1. Síndrome metabólica**

Fatores de risco cardiovasculares alinhados à resistência à insulina em indivíduos com acúmulo de gordura na circunferência abdominal levam ao quadro de síndrome metabólica. Doenças cardiovasculares em indivíduos com síndrome metabólica aumentam consideravelmente o risco de mortalidade (GIRMAN et al., 2004).

De acordo com critérios brasileiros, a SM ocorre quando estão presentes pelo menos três dos cinco sintomas abaixo:

- Obesidade na região abdominal – circunferência abdominal superior a 88 cm em mulheres e 102 em homens;
- Hipertensão arterial – pressão arterial sistólica superior a 130 e/ou pressão diastólica superior a 85 mmHg;
- Alterações nos níveis glicêmicos – glicemia superior a 110 mg/dl ou diagnóstico de Diabetes;
- Triglicerídeos superior a 150 mg/dl;
- HDL inferior a 40 mg/dl em homens e inferior a 50 mg/dl em mulheres.

### **5.2. Diabetes Mellito tipo 2**

O diabetes tipo 2 é caracterizado pela resistência à insulina, ou seja, mesmo na presença de insulina, não é possível fazer a captação de glicose pelas células, consequentemente o paciente se torna hiperglicêmico devido ao acúmulo de glicose na circulação sanguínea. O diabetes tipo 2 oferece grandes riscos ao sistema nervoso central e coração, sendo que paciente diagnosticados com resistência à insulina devem receber acompanhamento médico. É importante ressaltar que a resistência à insulina está frequentemente associada à síndrome metabólica (REAVEN; BANTING, 1998).

### **5.3. Doença cardiovascular**

Doenças cardiovasculares São doenças que afetam o coração e os vasos sanguíneos, incluindo problemas estruturais e coágulos.

Doença cardiovascular é constituído por um grupo de doenças que apresentam alterações patológicas do sistema circulatório e/ou do coração. Dentre elas estão as doenças congênitas dos vasos sanguíneos e coração, a hipertensão arterial, a doença arterial aterosclerótica e suas consequências (doença arterial coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica), a insuficiência cardíaca, as doenças valvulares, as cardiomiopatias, as arritmias, dentre outras. As mais prevalentes e de importante impacto sobre a mortalidade global são a hipertensão arterial e as doenças cardíacas secundárias à doença aterosclerótica, que serão denominadas de doença cardiovascular (DCV) (WHO, 2011).

#### **5.4. Doenças respiratórias**

O acúmulo de gordura na região do diafragma impede o movimento correto do músculo e conseqüentemente compromete a expansão dos pulmões, fazendo com que a capacidade do órgão fique reduzida. Pacientes obesos tem sua função respiratória comprometida tal como indivíduos com doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) (MANCINI, 2010).

Dentre as doenças respiratórias ocasionadas pela obesidade podemos destacar as seguintes:

- Dispneia de exortional – Este é quadro desenvolvido devido à menores esforços e comum em indivíduos obesos;
- Apneia do sono – Ocorre quando há redução ou fechamento das vias aéreas respiratórios durante o sono;
- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC);
- Asma – Os pacientes obesos são mais suscetíveis a complicações da asma;
- Síndrome da hipoventilação da obesidade – Indivíduos obesos possuem a capacidade pulmonar comprometida, fazendo com que os níveis de oxigênio no corpo sejam menores e conseqüentemente aumentando o risco de hipóxia, ou seja, baixa oxigenação nos tecidos;
- Embolia pulmonar – A formação de êmbolos nos vasos pode acarretar à condições graves, onde tal coagulo pode se alojar nos pulmões comprometendo a capacidade respiratória.

#### **5.5. Doenças do trato digestivo**

Uma das doenças mais comum que a obesidade acarreta no trato digestivo e a formação de cálculo biliar; Blumenkrantz e Jung (1997) dizem:

A formação de cálculo na vesícula biliar é a forma mais comum de doença do trato digestivo em obesos. Mulheres obesas entre 20 e 30 anos apresentam um risco seis vezes maior no desenvolvimento de disfunção na vesícula biliar do que mulheres com o peso normal. Com a idade, em torno de 60 anos aproximadamente, um terço das mulheres obesas devem apresentar essa doença. A associação entre obesidade e cálculo na vesícula biliar pode relacionar-se com dois fatores: aumento no colesterol circulante quando os estoques de tecido adiposo são mobilizados; e aumento na taxa

em que o colesterol é excretado na bile. A formação do cálculo na vesícula biliar depende da precipitação do colesterol de bile saturada. Para cada 1 kg de gordura corporal, aproximadamente 20 mg/dl de colesterol é sintetizado e, em obesos, a bile é muito mais saturada com colesterol (BLUMENKRANTZ; JUNG, 1997, p. 307-321).

## **5.6. Neoplasia**

A obesidade representa um grande risco para o desenvolvimento de cânceres. Em um artigo publicado pela Rede do Câncer-INCA, Melo e Pinho, em 2016, descreveram:

Vasta evidência científica, corroborada pela Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, da OMS, comprova que o excesso de gordura corporal representa risco para o desenvolvimento de pelo menos 13 tipos de câncer, como esôfago (adenocarcinoma), estômago (cárdia), pâncreas, vesícula biliar, fígado, intestino (cólon e reto), rins, mama (mulheres na pós-menopausa), ovário, endométrio, meningioma, tireoide e mieloma múltiplo. O excesso de gordura corporal provoca um estado de inflamação crônica e aumentos nos níveis de determinados hormônios, que promovem o crescimento de células cancerígenas, aumentando as chances de desenvolvimento da doença, segundo os pesquisadores (MELO; PINHO, 2016, p. 34).

De acordo com tais informações, a obesidade pode ser também considerada um estado de inflamação de baixo grau, onde vários mediadores inflamatórios são produzidos (PARK et al., 2010).

É sabido que no mínimo 20% dos casos de câncer ocorrem em associação com quadros de inflamações crônicas, não necessariamente desencadeados devido ao processo inflamatório crônico, mas mesmo assim apresentam altos níveis de expressão de citocinas no local do tumor (GRETEN et al., 2004).

Em um artigo publicado pela Nature (Karin, 2006), fica evidenciado como a produção de mediadores inflamatórios no tecido adiposo influenciam na carcinogênese:

A produção de citocinas inflamatórias e outros mediadores que interferem na sinalização insulínica pode também ser ocasionada pela infiltração de macrófagos no tecido adiposo, característica da inflamação

induzida pela obesidade. Sendo que o principal mecanismo pelo qual os sinais inflamatórios interferem com a ação da insulina envolve modificações pós-traducionais das moléculas dos substratos do receptor de insulina, ativando o IKK $\beta$  e JNK, que desempenham papéis-chave na relação entre obesidade, resistência à insulina e carcinogênese (KARIN, 2006, p.431-6).

Figura 7 - Obesidade induz um microambiente inflamatório que facilita o desenvolvimento tumoral

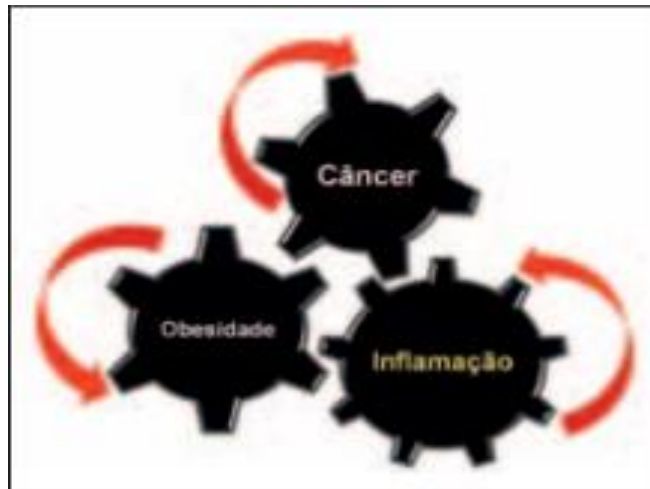


Fonte: Mendes et al., 2011, Obesidade e o câncer: Doenças do século.

Tais evidências deixam claro que a obesidade e o câncer estão correlacionados diretamente por um processo inflamatório no tecido adiposo. Mendes et al. (2011) diz resumidamente como o processo inflamatório e a obesidade se correlacionam:

Sendo assim, os processos de proliferação e morte celular são fortemente impactados pela obesidade e citocinas inflamatórias produzidas pelas células imunes que infiltram o tecido tumoral, as quais servem como fatores mitogênicos e de sobrevivência para as células pré-malignas ou para as cancerígenas. Nesse sentido, pode-se dizer que obesidade e câncer estão unidos pelo processo inflamatório. Com isso, o processo inflamatório contribui para a sustentação de todo o metabolismo tumoral, tornando-se um importante mecanismo alvo para novas terapêuticas visando o controle do desenvolvimento tumoral (MENDES et al., 2011, p. 54-9).

Figura 8 – Obesidade e câncer possuem a inflamação em comum.



Fonte: Mendes et al., 2011, Obesidade e o câncer: Doenças do século.

### 5.7. Depressão

Alterações no sono, apetite, humor, crenças e interesse por coisas que causavam motivação são fatores que compõem o quadro de indivíduos diagnosticados com depressão (STRAKOWSKI; ALDER; DEBELLO, 2013).

Sintomas físicos também acompanham os sintomas comportamentais, por exemplo, dores musculoesqueléticas e disfunções sexuais, que podem ser consideradas consequências do excesso de peso. Como doenças físicas são mais facilmente detectadas em sua causa fisiológica, o diagnóstico de depressão pode ser mascarado e/ou dificultado (MILANESCHI et al., 2009).

A ansiedade é um fator muito importante no aspecto psicológico da obesidade. Em um artigo publicado pela revista HUPE, Melca e Fortes dizem:

Da mesma forma, a ansiedade se apresenta por queixas físicas por vezes inexplicáveis e por sintomas genéricos como impaciência, irritação e inquietação, além da alteração do sono e do apetite. Devido a esta mistura com queixas somáticas, é fundamental que seja ativamente pesquisada a presença de sofrimento emocional, rastreando-se esses sintomas e indagando sobre como o paciente se sente emocionalmente (MELCA; FORTES, 2014).



## **6. Tratamentos**

A obesidade é uma doença e requer tratamento. Os pacientes obesos devem ter consciência de que a perda de peso é muito mais que uma medida estética e visa a redução das morbidades e mortalidades associadas à obesidade. Independentemente do tipo de tratamento (dietético, medicamentoso ou cirúrgico), o tratamento da obesidade exige mudanças de estilo de vida, como alimentação e prática de atividades físicas.

### **6.1. Tratamento dietético**

Adquirir hábitos saudáveis é de suma importância para o tratamento da obesidade, visando a qualidade de vida. Adquirir hábitos alimentares saudáveis é um fator determinante para a adequação da homeostase e balanço energético. Assim, escolha de alimentos saudáveis e aumento do número de refeições ao longo do dia para estabilização dos níveis de insulina na circulação são fatores importantes no tratamento dietético (LEE et al., 2005).

### **6.2. Atividade física**

A atividade física contribui para o aumento do gasto energético, ou seja, estimula o balanço energético negativo fazendo com que a homeostase energética entre em equilíbrio. Inicialmente são recomendadas atividades físicas de menor esforço para evitar lesões e fadiga (SEIDELL, 2003).

### **6.3. Tratamento farmacológico**

O tratamento farmacológico tem como objetivo auxiliar outros tratamentos, por exemplo, novos hábitos saudáveis. Devido à dificuldade de adaptação à novos hábitos é recorrente o uso de medicamentos para auxílio da perda de peso. Salientando que o tratamento farmacológico é um auxílio aos outros tratamentos e não a base do tratamento.

O tratamento farmacológico é indicado quando pacientes possuem as seguintes condições clínicas:

- 1) IMC maior ou igual a 30 kg/m<sup>2</sup>;

- 2) IMC maior ou igual a 25 ou 27 kg/m<sup>2</sup> na presença de doenças associadas;
- 3) Dificuldade/falha em perder peso com o tratamento não farmacológico.

Indivíduos com a circunferência abdominal aumentada, mesmo que com IMC normal podem recorrer ao tratamento farmacológico quando há o surgimento de doenças associadas ao sobrepeso. Populações asiáticas são geneticamente predispostas à obesidade, sendo assim, devem receber tratamento farmacológico com IMC maior ou igual a 27,5 kg/m<sup>2</sup> ou com IMC maior ou igual a 23-27,5 kg/m<sup>2</sup> na presença de doenças associadas (ABESO, 2016).

Existem, atualmente, três medicamentos aprovados para tratamento da obesidade no Brasil: sibutramina, orlistate e liraglutida 3,0 mg (ABESO, 2016).

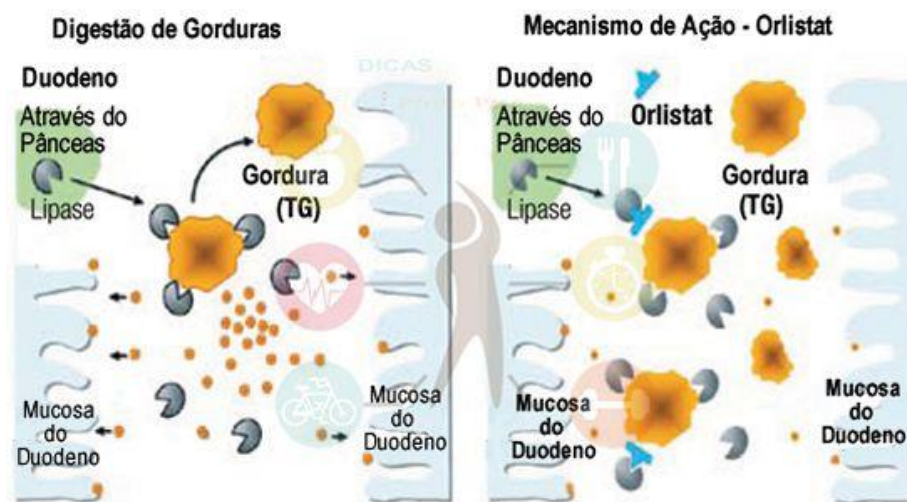
### **6.3.1. Sibutramina**

A sibutramina tem como mecanismo de ação o bloqueio da receptação de noradrenalina e serotonina, levando a redução da ingestão de alimentos. É sabido que pacientes com diabetes tipo dois que são tratados farmacologicamente com sibutramina possuem taxas de queda nos níveis de glicose, triglicerídeos e leve aumento de HDL. A perda de peso decorrente do uso de sibutramina provoca a queda da severidade da apneia do sono em homens (ABESO, 2016).

### 6.3.2. Orlistate

O orlistate tem como mecanismo de ação a inibição de lipases gastrointestinais, no qual se liga covalentemente no sítio ativo da enzima fazendo com que os triglicerídeos ingeridos não sejam digeridos e consequentemente não sejam absorvidos no trato gastrointestinal, sendo eliminado pelas fezes. O orlistate não possui atividade sistêmica, tendo absorção desprezível. Seu uso está associado a reduções significativas da pressão arterial que são ainda maiores em pacientes com hipertensão, além de reduções dos níveis de insulina e da glicemia (ABESO, 2016).

Figura 9 – Mecanismo de ação do Orlistate



Fonte: Saunders et al., 2016, p. 1376-1385.

Assim, o orlistate é eficaz na perda de peso, controle do diabetes tipo 2 e consequentemente contribui para a normalização dos níveis de glicose na circulação. Tem efeito preventivo contra diabetes tipo 2 e redução nos níveis totais de colesterol (ZOOS; PIEC; HORBER, 2002).

### **6.3.3. Liraglutina**

A liraglutina é um análogo da incretina (molécula com ação nas ilhotas de Langerhans) e consequentemente tem como mecanismo de ação o estímulo das células pancreáticas na liberação de insulina. O efeito desse medicamento depende diretamente dos níveis de glicose na circulação, sendo que sua ação ocorre quando os níveis de glicose estiverem elevados. É sabido que a liraglutina contribui para redução do peso, pressão arterial e possui efeito hipoglicemiante quando administrado em longo prazo (SHYANGDAN, 2011).

## **6.4. Tratamento cirúrgico**

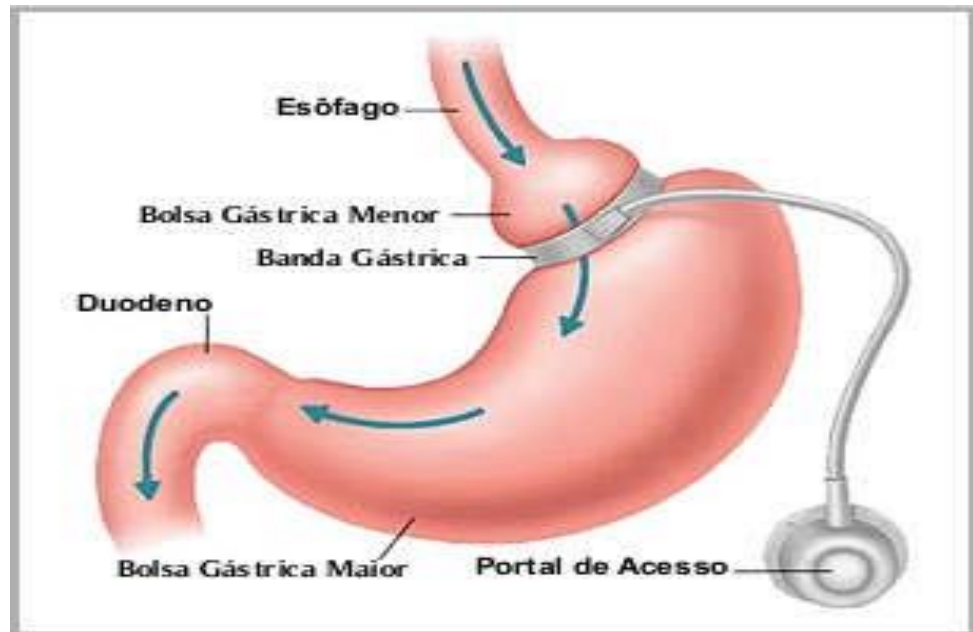
Quando um paciente possui falha documentada no tratamento contra a obesidade, apresenta doenças associadas, possui IMC igual ou superior a 45 kg/m<sup>2</sup> e foi assistido por uma equipe multidisciplinar de profissionais (médicos, psicólogos e farmacêuticos), é recomendado recorrer a cirurgia bariátrica (ABESO, 2016).

### **6.4.1. Tipos de cirurgia**

As cirurgias bariátricas são classificadas de acordo com o tipo de alteração de que é feita no estômago.

- Cirurgia restritiva: no qual se reduz a capacidade do estômago por diversas técnicas, como por exemplo, técnica da banda gástrica ajustável, gastroplastia vertical com banda ou gastrectomia em manga (“sleeve”);

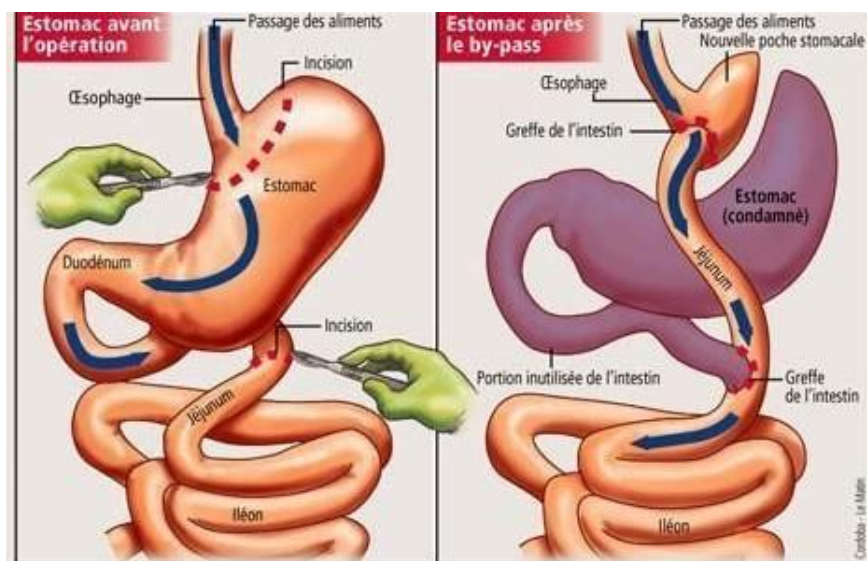
Figura 10 – Ilustração da banda gástrica ajustável.



Fonte: Ministério da saúde, 2014.

- Cirurgia malabsortiva: no qual parte do tubo digestivo é excluída do trânsito alimentar, reduzindo assim a absorção de nutrientes. Exemplos desse tipo de cirurgia são o “by pass” ou desvio jejunoileal;

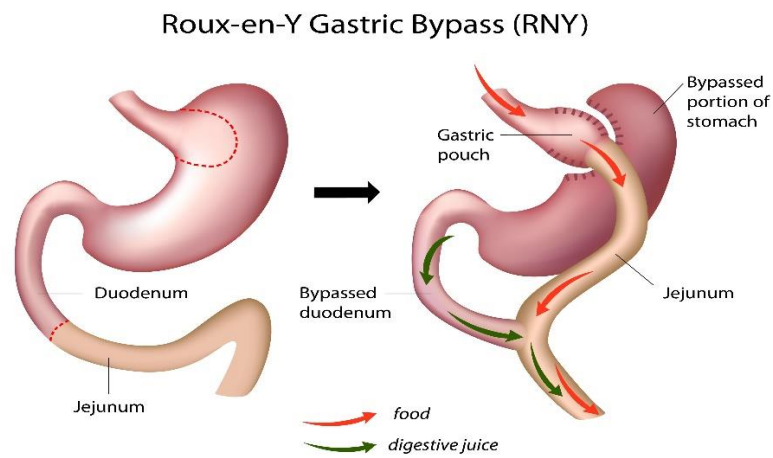
Figura 11 - Ilustração de cirurgia by pass.



Fonte: Cali et son by pass, 2008.

- Cirurgias mistas: ocorre quando há a combinação de técnicas restritivas e melabsortivas, no qual um efeito pode predominar em relação ao outro. Exemplos desse tipo de recurso cirúrgico são gastroplastia com reconstrução em Y de Roux, gastroplastia à Fobi-Capella, gastrectomia “sleeve” com duodenal “switch”, etc.

Figura 12 – Gastroplastia com reconstrução em Y



Fonte: FOBI-CAPELLA, 2017.

## **7. Conclusão**

A presente revisão bibliográfica apresentou aspectos chave da fisiopatologia da obesidade e suas comorbidades, bem como discorreu sobre os principais tratamentos disponíveis para o tratamento da obesidade.

No âmbito epidemiológico destaca-se que a obesidade é uma doença em ascensão, principalmente em núcleos urbanos onde o estilo de vida sedentário é cada vez maior e mais atrativo devido ao maior acesso da população a alimentos processados, associados à falta de tempo para preparar alimentos saudáveis e praticar atividade física regularmente.

A obesidade por ser uma doença multifatorial, possui vários fatores intrínsecos em sua etiologia, como por exemplo, fatores sociais, genéticos, econômicos e comportamentais. Pode se observar também que na fisiopatologia da obesidade o balanço energético e a fisiologia do apetite estão diretamente ligados e podem ser aliados no processo de desencadeamento da obesidade. Existem vários hormônios que participam de maneira direta no controle do apetite e consequentemente na fisiopatologia da obesidade, sendo a Leptina responsável pela diminuição da ingestão alimentar, e a Grelina responsável pelo estímulo da ingestão alimentar.

As doenças associadas à obesidade são de extrema importância e se tornam cada vez mais preocupantes em termos de saúde pública. As comorbidades, como doenças cardiovasculares, respiratórias, diabetes melitus tipo 2 e hipercolesterolemia tornam a vida das pessoas obesas, ou acima do peso, muito mais suscetíveis à má qualidade, ao desencadeamento de novas doenças, ao aumento do risco de infartos, paradas respiratórias, acidentes vasculares encefálicos (AVEs) e até mesmo o óbito.

Atualmente existem várias estratégias terapêuticas para o controle da obesidade, como tratamentos farmacológicos, psicológicos e cirúrgicos. Tais tratamentos, geralmente caminham juntos como uma terapia multidisciplinar para reverter a obesidade; o uso de fármacos associados à dieta, prática de atividade física e, em certos casos, até mesmo a cirurgia bariátrica, mostram que é possível que o paciente obeso possa perder peso, se curar das comorbidades e voltar a ter uma vida com qualidade.

Por fim, fica claro que a obesidade é um assunto que deve ser cada vez mais abordado na área da saúde, devido ao crescimento na prevalência, consequente aumento dos gastos públicos com saúde, gastos com os tratamentos das



comorbidades associadas. Além disso, o tratamento e a reversão da obesidade proporcionam melhora considerável na qualidade de vida, bem como o risco de desenvolvimento de comorbidades e diminuição da expectativa de vida. Tal abordagem merece atenção de diversas áreas, como social, nutricional, psicológica, farmacêutica, médica e áreas afins.

## 8. Referências bibliográficas

ADAMI GF, CIVALLERI D, CELLA F, MARINARI G, CAMERINE G, PAPADIA F, et al. **Relationship of serum leptin to clinical and anthropometric findings in obese patients.** *Obesity Surgery*. 2002; 12(5):623-7

ANJOS, L. A. **Índice de massa corporal (massa corporal.estatura-2) como indicador do estado nutricional de adultos: revisão da literatura.** *Revista de Saúde Pública, São Paulo*, v. 26, n. 6, p. 431-436, 1992.

BLUMENKRANTZ, M. **Obesity: the world's metabolic disorder.** Beverly Hills, 1997. Disponível em <[http:// www.quantumhcp.com,obesity.htm](http://www.quantumhcp.com,obesity.htm)>. Acesso em; 09 out. 2017.

Brasil. Ministério da saúde. **Epidemiologia: relevância do problema e conceito e classificação.** Brasília-DF: MS; 2006. p.16-26. Cadernos de Atenção Básica n.º12. Série A. Normas e Manuais Técnicos.

BUTLER MG. **Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis.** *Am J Med Genet*. 1990;35:319–332

ROMERO CEM, ZANESCO A. **Rev. Nutr.**, Campinas, 19(1):85-91, jan./fev., 2006

**Cirurgia bariátrica: Pareceres técnico-científicos**, 2016. Disponível em: <[https://www.tjrs.jus.br/export/poder\\_judiciario/tribunal\\_de\\_justica/centro\\_de\\_estudos/doutrina/doc/PARECER\\_CIENTIFICO\\_SOBRE\\_CIRURGIA\\_BARIATRICA.pdf](https://www.tjrs.jus.br/export/poder_judiciario/tribunal_de_justica/centro_de_estudos/doutrina/doc/PARECER_CIENTIFICO_SOBRE_CIRURGIA_BARIATRICA.pdf)>. Acesso em: 17 out 2017.

CONSIDINI RV, SINHA MK, HEIMAN ML, KRIAUCIUNAS A, STEPHENS TW, NYCE MR, et al. **Serum immunoreactive leptin concentrations in normal- -weight and obese humans.** *N Engl J Med*. 1996; 334(5):292-5.

DATE Y, KOJIMA M, HOSODA H, SAWAGUCHI A, MONDAL MS, SUGANUMA T, et al. **Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of ras and human.** *Endocrinology*. 2000; 141(11):4255-61.

DEITEL, M.; GREENSTEIN, R.J. **Editorial: Recommendations for Reporting Weight Loss.** *Obes. Surg.* v. 13, n. 2, p. 159-160, 2003.

Departamento de Nutrição e Saúde, UFV. [Site]. **Apresenta informações científicas e produtos e serviços oferecidos pela SBF.** Disponível em: <<http://arquivo.ufv.br/dns/energetico.htm>>. Acesso em: 02 out. 2017.

**Diretrizes Brasileiras de obesidade**, 2016. Disponível em: <<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fccc403e5da.pdf>>. Acesso em: 16 out. 2017.

ERDMANN J, TOPSCH R, LIPPL F, GUSSMANN P, SCHUSDZIARRA V. **Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose**. J Clin Endocrinol Metabol. 2004; 89(6):3048-54

FRIEDMANN J M, HALAAS JL. **Leptin and the regulation of body weight in mammals**. Nature. 1998; 395(22):763-70

GIRMAN CJ, RHODES T, MERCURI M, PYÖRÄLÄ K, KJEKSHUS J, PEDERSEN TR et al. for the 4S Group and the AFCAPS/TexCAPS Research Group. **The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/ TexCAPS)**. Am J Cardiol, v. 93, p. 136–141, 2004.

GREEN JS, PARFREY PS, HARNETT JD, et al. **The cardinal manifestations of Bardet- Biedl syndrome, a form of Laurence-Moon-Biedl syndrome**. N Engl J Med. 1989;321:1002–1009.

GRETEN FR, ECKMANN L, GRETEN TF, PARK JM, LI ZW, EGAN LJ, et al. **IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer**. Cell 2004 Aug 6;118(3):285-96.

HALPERN, Z.S.C.; RODRIGUES, M.D.B.; DA COSTA, R.F. Rev. **Psiqu. Clin.** 31 (4); p. 150-153, 2004.

JUNG, R. **Obesity as a disease**. British Medical Bulletin, London, v.53, n.2, p.307-321, 1997.

KARIN M. **Nuclear factor-κB in cancer development and progression**. Disponível em: <> Acesso em: 03 dez. 2017.

KOJIMA M, HOSODA H, DATE Y. **Ghrelin is a growth- -hormone-releasing acylated peptide from stomach**. Nature. 1999; 402:656-60

KOJIMA M, HOSODA H, MATSUO H, KANGAWA K. **Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth-hormone secretagogue receptor**. Trends Endocrinol Metabol. 2001; 12(3):118-22

KOLOTKIN RL, CROSBY RD, KOSLOSKI KD, WILLIAMS GR. **Development of a brief measure to assess quality of life in obesity.** Obes Res. 2001; 9(2):102-11.

LEE SJ, KUK JL, DAVIDSON LE, HUDSON R, KILPATRICK K, GRAHAM TE, et al. **Exercise without weight loss is an effective strategy for obesity reduction in obese individuals with and without type 2 diabetes.** J Appl Physiol 2005; 99:1220-25.

LEPPERT M, BAIRD L, ANDERSON KL, et al. **Bardet-Biedl syndrome is linked to DNA markers on chromosome 11q and is genetically heterogeneous.** Nat Genet. 1994;7:108– 112.

MAFFEI MJ, HAALAS J, RAVUSSIN E, PRATLEY RE, LEE GH, ZHANG Y, et al. **Leptin levels in humans and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects.** Nature Med. 1995; 11(1):1155-61.

MANCINI MC. **Obesidade e Doenças Associadas.** In: Mancini MC, Geloneze B, Salles JEN, Lima JG, Carra MK. Tratado de Obesidade. Itapevi: AC Farmacêutica. 2010; 253—264.

MARINHO SP, MARTINS IS, PERESTRELO JPP, OLIVEIRA DC. **Obesidade em adultos de segmentos pauperizados da sociedade.** RevNutr. 2003; 16(2):195-201

**Pesquisa nacional de saúde : 2013 : ciclos de vida : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento.** - Rio de Janeiro : IBGE, 2015.

MASUDA Y, TANAKA T, INOMATA N, OHNUMA N, TANAKA S, ITOH Z, et al. **Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats.** Biochem Biophys Res Commun. 2000; 276(3):905-8.

MAURIGERI D, BONANNO MR, SPECIALE S, SANTANGELO A, LENTINI A, RUSSO MS, et al. **The leptin, a new hormone of adipose tissue: clinical findings and perspectives in geriatric.** Arch Gerontol Geriatr. 2002; 34(1):47-54.

MELCA AI, FORTES S. **Obesidade e transtornos mentais: Construindo um cuidado efetivo.** Disponível em: <file:///C:/Users/winicius/Downloads/v13n1a04.pdf>. Acesso em: 14 out. de 2017.

MELO M, PINHO C. **Cancer e obesidade: uma alerta do INCA**. Disponível em <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/b1cbf20042c7ab31936bb78bd9882830/1\\_1\\_RC38\\_artigo.pdf?MOD=AJPERES](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/b1cbf20042c7ab31936bb78bd9882830/1_1_RC38_artigo.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 13 out. 2017.

MENDES MCS, PIMENTEL GD, PAULINO DSM, CARVALHEIRA JBC. **Obesidade e Cancer: as doenças do século**. Disponível em: <[http://www.abeso.org.br/pdf/revista54/obesidade\\_cancer.pdf](http://www.abeso.org.br/pdf/revista54/obesidade_cancer.pdf)>. Acesso em: 13 out. 2017.

MILANESCHI Y, CORSI AM, PENNINX BW, BANDINELLI S, GURALNIK JM, FERRUCCI L. **Interleukin-1 receptor antagonist and incident depressive symptoms over 6 years in older persons: the InCHIANTI Study**. Biol Psychiatry. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.011>> Acesso em: 14 out. 2017.

MOTTA DG, PERES MTM, CALÇADA MLM, VIEIRA CM, TASCA APW, PASSARELLI C. **Consumo alimentar de famílias de baixa renda no município de Piracicaba/SP**. Saúde Rev. 2004; 6(13):63-70.

MYKYTYN K, NISHIMURA DY, SEARBY CC, et al. **Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome**. Nat Genet. 2002;31:435–438.

NAGAYA N, KOJIMA M, UEMATSU M, YAMAGISHI M, HOSODA H, OYA H, et al. **Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers**. Am J Physiol. 2001; 280(5):R-1483-7.

NAKAZATO M, MURAKAMI N, DATE Y, KOJIMA M, MATSUO H, KANGAWA K, et al. **A role for ghrelin in the central regulation of feeding**. Nature. 2001; 409(6817):194-8.

PARK EJ, LEE JH, YU GY, HE G, ALI SR, HOLZER RG, et al. **Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression**. Cell 2010 Jan 22;140(2):197-208.

RANDOMINISKI R. **Papel da leptina e grelina o controle do peso corporal**. Disponível em: <[limpandosua pele.com.br/papel-da-leptina-e-grelina-ocontrole-do-peso-corporal/](http://limpandosua pele.com.br/papel-da-leptina-e-grelina-ocontrole-do-peso-corporal/)>. Acesso em: 12 dez. 2017.

RESELAND JE, ANDERSSSEN SA, SOLVOLL K, HJERMANN I, URDAL P, HOLME I, et al. **Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin concentrations**. Am J Clin Nutr. 2001; 73(2): 240-5

REAVEN G. Banting Lecture 1988: **Role of insulin resistance in human disease.** Diabetes 1998;37:1595-607

ROSICKA M, KRSEK M, MATOULEK Z, JARKOVSKA Z, MAREK J, JUSTOVA V, et al. **Serum ghrelin levels in obese patients: the relationship to serum leptin levels and soluble leptin receptors levels.** Physiol Res. 2003; 52(1):61-6.

SALBE AD, TSHOP MH, DELPARIGI A, VENTI C, TATARANNI PA . **Negative relationship between fasting plasma ghrelin concentrations and ad libitum food intake.** J Clin Endocrinol Metabol. 2004; 89(6):2951-6

SEIDELL, J. C. A atual epidemia de obesidade. **Atividade física e obesidade.** 2003; p. 23- 33.

SHYANGDAN D, CUMMINS E, ROYLE P, WAUGH N. **Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes.** Health Technol Asses. 2011;15 P. 1:77-86

STRAKOWSKI SM, ADLER CM, DELBELLO MP. **Is depression simply a nonspecific response to brain injury? Curr Psychiatry.** Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11920-013-0386-z>> Acesso em: 14 out. 2017.

TSCHOP M, SMILEY DL, HEIMAN ML. **Ghrelin induces adiposity in rodents.** Nature. 2000; 407(6806): 908-13.

UKKOLA O, POYKOO S. **Ghrelin, growth and obesity.** Ann Med. 2002; 34(2):102-8.

VIERHAPPER H, HEINZE G, NOWOTNY P, BIEGLMAYER C. **Leptin and the control of obesity.** Metabolism. 2003; 52(3):379-81

**Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico : estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016 / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.**

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: preventing and managing the global epidemic:** report of a WHO consultation on Obesity. Geneva, 1998

WORLD HEALTH ORGANIZATION: **Global atlas on cardiovascular disease prevention and control.** Disponível em

<[http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241564373_eng.pdf)>. Acesso em: 09 out. 2017.

ZOOS I, PIEC G, HORBER EF. **Impact of orlistat therapy on weight reduction in morbidly obese patients after implantation of the Swedish adjustable gastric band.** *Obes Surg.* 2002; p. 113- 7.